

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
23. Oktober 2003 (23.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2003/087086 A3**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 401/06**,  
A61K 31/404, A61P 43/00, C07D 405/12, 209/42, 471/04,  
417/12, 401/12, 401/14 // (C07D 471/04, 235/00, 221/00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/003806

(22) Internationales Anmeldedatum:  
11. April 2003 (11.04.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 17 006.1 16. April 2002 (16.04.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter  
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SCHADT, Oliver**  
[DE/DE]; Eschenstrasse 32, 63517 Rodenbach (DE).  
**BÖTTCHER, Henning** [DE/DE]; Stiftstrasse 12, 64287  
Darmstadt (DE). **LEIBROCK, Joachim** [DE/DE];  
Muehlstrasse 91 a, 64319 Pfungstadt (DE). **SCHIE-**  
**MANN, Kai** [DE/DE]; Muehlstrasse 50, 64297 Darm-  
stadt (DE). **HEINRICH, Timo** [DE/DE]; Roemerhofs-  
trasse 6, 64823 Gross-Umstadt (DE). **HÖLZEMANN,**

**Günter** [DE/DE]; Gutenbergstrasse 6B, 64342 See-  
heim-Jugenheim (DE). **VAN AMSTERDAM, Christoph**  
[DE/DE]; Schepp Allee 47, 64295 Darmstadt (DE).  
**BARTOSZYK, Gerd** [DE/DE]; Kreuzstrasse 57, 64331  
Weiterstadt (DE). **SEYFRIED, Christoph** [DE/DE];  
Mathildenstrasse 6, 64342 Seeheim-Jugenheim (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**;  
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

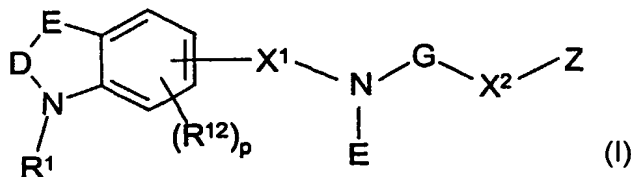
(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED INDOLES

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE INDOLE UND DEREN VERWENDUNG ALS 5HT-WIEDERAUFNAHME INHIBITOREN UND ALS 5HT LIGANDEN



(57) Abstract: The invention relates to substituted indoles of formula (I) and to their physiologically safe derivatives and salts, wherein R<sup>1</sup>, D, E, R<sup>12</sup>, p, X<sup>1</sup>, E, G, X<sup>2</sup> and Z have the meanings as cited in Claim 1. These substituted indoles and their physiologically safe derivatives and salts have particular effects on the central nervous system, above all, effects that inhibit 5HT-resumption and 5 HTx-agonistic and/or antagonistic effects and, in particular, serotonin, agonistic and antagonistic properties, and can be used as antipsychotics,

antidepressants, anxiolytics and/or antihypertensives. These compositions can also be used as excitatory amino acid antagonists for fighting neurodegenerative diseases including cerebrovascular diseases, epilepsy, schizophrenia, Alzheimer's disease, Parkinson's disease or Huntington's disease, cerebral ischemias, infarcts or psychoses.

(57) Zusammenfassung: Substituierte Indole der Formel (I), sowie dessen physiologisch unbedenklichen Derivate und Salze, worin R<sup>1</sup>, D, E, R<sup>12</sup>, p, X<sup>1</sup>, E, G, X<sup>2</sup> und Z die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, zeigen besondere Wirkungen auf das Zentralnervensystem, vor allem 5HT-Wiederaufnahme hemmende und 5 HTx-agonistische und/oder - antagonistische Wirkungen und insbesondere serotonin- agonistische und -antagonistische Eigenschaften und können als Antipsychotika, Neuroleptika, Antidepressiva, Anxiolytika und/oder Antihypertonika eingesetzt werden. Ferner können sie als exzitatorische Aminosäuren-Antagonisten zur Bekämpfung von neurodegenerativen Erkrankungen einschliesslich cerebrovaskulären Krankheiten, Epilepsie, Schizophrenie, der Alzheimer-, der Parkinson- bzw. der Huntington-Krankheit, cerebralen Ischämien, Infarkten oder Psychosen eingesetzt werden.

WO 2003/087086 A3



**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

**(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen**

**Recherchenberichts:**

22. Juli 2004

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

Rec'd PCT/PTO 14 OCT 2004

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/03806

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D401/06 A61K31/404 A61P43/00 C07D405/12 C07D209/42  
 C07D471/04 C07D417/12 C07D401/12 C07D401/14  
 //(C07D471/04,235:00,221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 496 222 A (MERCK PATENT GMBH) 29 July 1992 (1992-07-29) claims	1-19
A	WO 96 03400 A (MACOR JOHN EUGENE ; PFIZER (US)) 8 February 1996 (1996-02-08) claims	1-19
A	EP 0 709 384 A (MERCK PATENT GMBH) 1 May 1996 (1996-05-01) cited in the application claims	1-19
A	EP 0 952 154 A (PFIZER PROD INC) 27 October 1999 (1999-10-27) claims	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 \*E\* earlier document but published on or after the international filing date  
 \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.  
 \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 October 2003

Date of mailing of the international search report

04/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/03806

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0496222	A	29-07-1992	DE 4101686 A1	23-07-1992
			AT 170837 T	15-09-1998
			AU 655623 B2	05-01-1995
			AU 1033292 A	30-07-1992
			CA 2059708 A1	23-07-1992
			CS 9200163 A3	12-08-1992
			DE 59209487 D1	15-10-1998
			DK 496222 T3	07-06-1999
			EP 0496222 A1	29-07-1992
			ES 2123521 T3	16-01-1999
			HK 1011991 A1	07-04-2000
			HU 67028 A2	30-01-1995
			IE 920181 A1	29-07-1992
			JP 3327473 B2	24-09-2002
			JP 4334366 A	20-11-1992
			KR 225702 B1	15-10-1999
			MX 9200239 A1	01-07-1992
			PT 100041 A ,B	31-03-1993
			SK 279363 B6	07-10-1998
			US 5418237 A	23-05-1995
			ZA 9200451 A	28-10-1992
WO 9603400	A	08-02-1996	CA 2194984 A1	08-02-1996
			EP 0773942 A1	21-05-1997
			FI 970310 A	24-01-1997
			WO 9603400 A1	08-02-1996
			JP 3155008 B2	09-04-2001
			JP 9508137 T	19-08-1997
			US 6255306 B1	03-07-2001
EP 0709384	A	01-05-1996	DE 4438810 A1	02-05-1996
			DE 19526269 A1	23-01-1997
			AT 174915 T	15-01-1999
			AU 703487 B2	25-03-1999
			AU 3443595 A	09-05-1996
			BR 9505008 A	14-10-1997
			CA 2161618 A1	01-05-1996
			CN 1128762 A ,B	14-08-1996
			CZ 9502816 A3	15-05-1996
			DE 59504622 D1	04-02-1999
			DK 709384 T3	23-08-1999
			EP 0709384 A1	01-05-1996
			ES 2128629 T3	16-05-1999
			FI 955184 A	01-05-1996
			GR 3029771 T3	30-06-1999
			HU 76068 A2	30-06-1997
			JP 8225569 A	03-09-1996
			NO 954349 A	02-05-1996
			PL 311185 A1	13-05-1996
			RU 2160259 C2	10-12-2000
			SI 709384 T1	30-06-1999
			SK 135595 A3	05-06-1996
			TR 960366 A2	21-06-1996
			TW 394770 B	21-06-2000
			US 5698553 A	16-12-1997
			ZA 9509170 A	27-05-1996
EP 0952154	A	27-10-1999	BR 9901058 A	09-05-2000

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/03806

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0952154	A	EP 0952154 A2	27-10-1999
		JP 3308225 B2	29-07-2002
		JP 2000026385 A	25-01-2000
		US 6323229 B1	27-11-2001
		US 6451803 B1	17-09-2002
		US 6197773 B1	06-03-2001

---

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen

PCT/EP 03/03806

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D401/06 A61K31/404 A61P43/00 C07D405/12 C07D209/42  
 C07D471/04 C07D417/12 C07D401/12 C07D401/14  
 //(C07D471/04, 235:00, 221:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 496 222 A (MERCK PATENT GMBH) 29. Juli 1992 (1992-07-29) Ansprüche	1-19
A	WO 96 03400 A (MACOR JOHN EUGENE ; PFIZER (US)) 8. Februar 1996 (1996-02-08) Ansprüche	1-19
A	EP 0 709 384 A (MERCK PATENT GMBH) 1. Mai 1996 (1996-05-01) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche	1-19
A	EP 0 952 154 A (PFIZER PROD INC) 27. Oktober 1999 (1999-10-27) Ansprüche	1-19



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. Oktober 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

04/11/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Chouly, J

Best Available Copy

# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/03806

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0496222 A	29-07-1992	DE 4101686 A1	23-07-1992
		AT 170837 T	15-09-1998
		AU 655623 B2	05-01-1995
		AU 1033292 A	30-07-1992
		CA 2059708 A1	23-07-1992
		CS 9200163 A3	12-08-1992
		DE 59209487 D1	15-10-1998
		DK 496222 T3	07-06-1999
		EP 0496222 A1	29-07-1992
		ES 2123521 T3	16-01-1999
		HK 1011991 A1	07-04-2000
		HU 67028 A2	30-01-1995
		IE 920181 A1	29-07-1992
		JP 3327473 B2	24-09-2002
		JP 4334366 A	20-11-1992
		KR 225702 B1	15-10-1999
		MX 9200239 A1	01-07-1992
		PT 100041 A , B	31-03-1993
		SK 279363 B6	07-10-1998
		US 5418237 A	23-05-1995
		ZA 9200451 A	28-10-1992
WO 9603400 A	08-02-1996	CA 2194984 A1	08-02-1996
		EP 0773942 A1	21-05-1997
		FI 970310 A	24-01-1997
		WO 9603400 A1	08-02-1996
		JP 3155008 B2	09-04-2001
		JP 9508137 T	19-08-1997
EP 0709384 A	01-05-1996	US 6255306 B1	03-07-2001
		DE 4438810 A1	02-05-1996
		DE 19526269 A1	23-01-1997
		AT 174915 T	15-01-1999
		AU 703487 B2	25-03-1999
		AU 3443595 A	09-05-1996
		BR 9505008 A	14-10-1997
		CA 2161618 A1	01-05-1996
		CN 1128762 A , B	14-08-1996
		CZ 9502816 A3	15-05-1996
		DE 59504622 D1	04-02-1999
		DK 709384 T3	23-08-1999
		EP 0709384 A1	01-05-1996
		ES 2128629 T3	16-05-1999
		FI 955184 A	01-05-1996
		GR 3029771 T3	30-06-1999
		HU 76068 A2	30-06-1997
		JP 8225569 A	03-09-1996
		NO 954349 A	02-05-1996
		PL 311185 A1	13-05-1996
		RU 2160259 C2	10-12-2000
EP 0952154 A	27-10-1999	SI 709384 T1	30-06-1999
		SK 135595 A3	05-06-1996
		TR 960366 A2	21-06-1996
		TW 394770 B	21-06-2000
		US 5698553 A	16-12-1997
		ZA 9509170 A	27-05-1996
		BR 9901058 A	09-05-2000

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/03806

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0952154	A	EP 0952154 A2	27-10-1999
		JP 3308225 B2	29-07-2002
		JP 2000026385 A	25-01-2000
		US 6323229 B1	27-11-2001
		US 6451803 B1	17-09-2002
		US 6197773 B1	06-03-2001
<hr/>			